

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2000-086625

(43)Date of publication of application : 28.03.2000

(51)Int.Cl. C07D207/20

(21)Application number : 10-254304

(71)Applicant : TORAY IND INC

(22)Date of filing : 08.09.1998

(72)Inventor : MURAOKA HIDEO
SATO HARUYO

(54) PRODUCTION OF N-SUBSTITUTED-3-PYRROLINE COMPOUND

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain an N-substituted-3-pyrroline compound in good selectivity by a simple method.

SOLUTION: This method for producing an N-substituted-3-pyrroline compound of general formula I (R1 is a 1-6C alkyl or alkenyl group, phenyl which may be substituted, or an alkyl group or alkenyl group having an aromatic substituent) comprises a process for reacting cis-2-butene-1,4-diol with a halogen- supplying source in the presence of a base and a process for cyclizing the reaction product with a primary amine of general formula II : R1-NH2.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

10.12.2003

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

BEST AVAILABLE COPY

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

BEST AVAILABLE COPY

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号
特開2000-86625
(P2000-86625A)

(43) 公開日 平成12年3月28日 (2000.3.28)

(51) Int.Cl.⁷

識別記号

F I

データベース^{*} (参考)

C 0 7 D 207/20

C 0 7 D 207/20

4 C 0 6 9

審査請求 未請求 請求項の数 8 O L (全 5 頁)

(21) 出願番号 特願平10-254304

(22) 出願日 平成10年9月8日 (1998.9.8)

(71) 出願人 000003159

東レ株式会社

東京都中央区日本橋室町2丁目2番1号

(72) 発明者 村岡 秀郎

愛知県名古屋市港区大江町9番地の1 東

レ株式会社名古屋事業場内

(72) 発明者 佐藤 治代

愛知県名古屋市港区大江町9番地の1 東

レ株式会社名古屋事業場内

Fターム (参考) 4C069 AB02 BA01 BA08 CC03

(54) 【発明の名称】 N-置換-3-ピロリン化合物の製造法

(57) 【要約】

【課題】 簡便な手法で選択性良くN-置換-3-ピロリン化合物を得る。

【解決手段】 一般式 (1) で示されるN-置換-3-ピロリン化合物

【化1】



(1)

(R¹ は炭素数1から6のアルキル基またはアルケニル基、置換されていてもよいフェニル基、あるいは芳香族置換基を有するアルキル基またはアルケニル基を表す。) の製造において、塩基存在下、シス-2-ブテン-1,4-ジオールとハロゲン供給源とを反応させる工程 (第一工程)、および、さらに一般式 (2) で示される一級アミン

R¹-NH₂ . . . (2)

(R¹ は炭素数1から6のアルキル基またはアルケニル基、置換されていてもよいフェニル基、あるいは芳香族

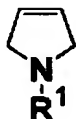
置換基を有するアルキル基またはアルケニル基を表す。) により環化反応させる工程 (第二工程) により、N-置換-3-ピロリン化合物を製造する。

BEST AVAILABLE COPY

【特許請求の範囲】

【請求項 1】一般式 (1) で示される N-置換-3-ピロリン化合物

【化 1】



(1)

(R¹ は炭素数 1 から 6 のアルキル基またはアルケニル基、置換されていてもよいフェニル基、あるいは芳香族置換基を有するアルキル基またはアルケニル基のいずれかを表す。) の製造において、塩基存在下、シス-2-ブテン-1、4-ジオールとハロゲン供給源とを反応させる工程 (第一工程)、および、さらに一般式 (2) で示される一級アミン



(R¹ は炭素数 1 から 6 のアルキル基またはアルケニル基、置換されていてもよいフェニル基、あるいは芳香族置換基を有するアルキル基またはアルケニル基のいずれかを表す。) により環化反応させる工程 (第二工程) からなることを特徴とする N-置換-3-ピロリン化合物の製造法。

【請求項 2】第一工程と第二工程とが連続で行われることを特徴とする請求項 1 記載の N-置換-3-ピロリン化合物の製造法。

【請求項 3】第一工程で使用する塩基が、3 級有機アミンであることを特徴とする請求項 1 または 2 記載の N-置換-3-ピロリン化合物の製造法。

【請求項 4】3 級有機アミンが、トリエチルアミンであることを特徴とする請求項 3 記載の N-置換-3-ピロリン化合物の製造法。

【請求項 5】第一工程で使用するハロゲン供給源が一般式 (3) で示されるスルホニルハライド



(R² は炭素数 1 から 6 の脂肪族炭化水素基、置換されてもよい芳香族炭化水素基、あるいは芳香族炭化水素基で置換された炭化水素基を表し、Z はハロゲン原子を表す。) であることを特徴とする請求項 1 から 4 のいずれか 1 項記載の N-置換-3-ピロリン化合物の製造法。

【請求項 6】スルホニルハライドの置換基 Z が、塩素原子であることを特徴とする請求項 5 記載の N-置換-3-ピロリン化合物の製造法。

【請求項 7】スルホニルハライドが、メタンスルホニルクロリドであることを特徴とする請求項 6 記載の N-置換-3-ピロリン化合物の製造法。

【請求項 8】一般式 (2) で示される一級アミンのモル数が、出発物質シス-2-ブテン-1、4-ジオールのモル数に対し過剰であることを特徴とする請求項 1 から 7 のいずれか 1 項記載の N-置換-3-ピロリン化合物の製造法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明はピロリン類を製造する方法に関するものである。また本発明の目的は、簡便な手法でかつ効率良くピロリン類を得る工業的に優れた手法を提供することにある。周知の通り、ピロリン類は医薬、農薬などの合成中間体として利用でき、有用な化合物である。

【0002】

【従来の技術】シス-2-ブテン-1、4-ジオールを出発物質とし、その誘導体とアミンとを環化反応させて目的とする N-置換-3-ピロリン化合物を得る手法としては、例えば、シス-1、4-ジクロロ-2-ブテンを中間体として経るもの (米国特許第 3691198 号)、シス-2-ブテン-1、4-ジオール ジメシレートを経るもの (シンセティック・コミュニケーションズ 20、227、(1990))、1、2、4-ブタントリオール誘導体を環化前駆体とするもの (米国特許第 5703244 号および特開平 5-58995 号) が知られている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】しかし、シス-1、4-ジクロロ-2-ブテンは発ガン性物質であり、かつそれを安価に合成することが困難であること、シス-2-ブテン-1、4-ジオール ジメシレートは、空気中で不安定な化合物で分解を起こして金属を腐食する性質があること、また、1、2、4-ブタントリオール誘導体を環化前駆体とするものは、多くの反応ステップを経なければならないことなど、不都合な点が多く存在しており、従来の技術は工業的に有用な手法とは言えない。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らはこれらの問題を解決すべく鋭意検討を重ねた結果、簡便な手法でかつ効率良く N-置換-3-ピロリン化合物を製造できることを見出し、本発明に到達した。すなわち、本発明は、一般式 (1) で示される N-置換-3-ピロリン化合物

【化 2】



(1)

(R¹ は炭素数 1 から 6 のアルキル基またはアルケニル基、置換されていてもよいフェニル基、あるいは芳香族置換基を有するアルキル基またはアルケニル基のいずれかを表す。) の製造において、塩基存在下、シス-2-ブテン-1、4-ジオールとハロゲン供給源とを反応させる工程 (第一工程)、および、さらに一般式 (2) で示される一級アミン



BEST AVAILABLE COPY

(R¹ は炭素数 1 から 6 のアルキル基またはアルケニル基、置換されていてもよいフェニル基、あるいは芳香族置換基を有するアルキル基またはアルケニル基を表す。) により環化反応させる工程 (第二工程) を経ることにより N-置換-3-ピロリン化合物を製造するというものである。

【0005】周知の通り、シス-2-ブテン-1, 4-ジオールは安価で入手の容易な化合物であり、これを出発物質として、複雑な処理工程を介さず、選択性よく目的とする N-置換-3-ピロリン化合物を得ることは、

【0006】

【発明の実施の形態】本発明において、第一工程で使用する塩基は基質と反応しないものであれば任意に選ぶことができるが、中でも 3 級有機アミンが好ましい。具体例としては、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、トリベンジルアミン、N, N'-ジメチルアニリン、N, N'-ジメチルトルイジン、ピリジン、1, 4-ジメチルアミノピリジンなどが挙げられ、好ましくはトリエチルアミンである。また、使用量については、2-ブテン-1, 4-ジオール 1 モルに対し、2.0~3.0 モル用いるのが好ましく、2.0~2.2 モルがさらに好ましい。この範囲において反応を効率良くかつ経済的に行うことができる。

【0007】本発明において、第一工程で使用するハロゲン供給源としては、一般式 (3) で示されるスルホンハライド



(R² は炭素数 1 から 6 の脂肪族炭化水素基、置換されてもよい芳香族炭化水素基、あるいは芳香族炭化水素基で置換された炭化水素基を表し、Z はハロゲン原子を表す。) が好ましく使用される。スルホンハライドのハロゲン原子 Z は、塩素原子、臭素原子あるいはヨウ素原子が挙げられ、塩素原子が好ましい。また置換基 R² としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、iso-プロピル基、n-ブチル基、iso-ブチル基、t-ブチル基、シクロヘキシル基、ビニル基、アリル基、メタリル基、ホモアリル基、トリフルオロメチル基などの直鎖、分岐、環状の飽和または不飽和の脂肪族炭化水素基のもの、あるいはフェニル基、クロロフェニル基、ジクロロフェニル基、トリクロロフェニル基、フルオロフェニル基、ジフルオロフェニル基、トリフルオロフェニル基、ブロモフェニル基、ジブロモフェニル基、トリブロモフェニル基、ニトロフェニル基、ジニトロフェニル基、シアノフェニル基、ジシアノフェニル基、トリシアノフェニル基、トリル基、ジメチルフェニル基、トリメチルフェニル基、トリフルオロメチルフェニル基、ナフチル基などの無置換または置換された芳香族炭化水素基のもの、あるいはベンジル基、フェニルエチル基、フェネチル基、ナフチルメチル基、

1-フェニルビニル基、2-フェニルビニル基などの芳香族炭化水素基で置換された炭化水素基のものが挙げられる。具体例としては、メタンスルホンクロリド、トリフルオロメタンスルホンクロリド、ベンゼンスルホンクロリド、p-クロロベンゼンスルホンクロリド、p-プロモベンゼンスルホンクロリド、p-トルエンスルホンクロリド、ナフチルスルホンクロリド、ベンジルスルホンクロリド、メタンスルホンブロミド、トリフルオロメタンスルホンブロミド、ベンゼンスルホンブロミド、p-クロロベンゼンスルホンブロミド、p-プロモベンゼンスルホンブロミド、p-トルエンスルホンブロミド、ナフチルスルホンブロミド、ベンジルスルホンブロミド、メタンスルホンヨージド、トリフルオロメタンスルホンヨージド、ベンゼンスルホンヨージド、p-クロロベンゼンスルホンヨージド、p-プロモベンゼンスルホンヨージド、p-トルエンスルホンヨージド、ナフチルスルホンヨージド、ベンジルスルホンヨージドなどである。好ましくはメタンスルホンクロリド、ベンゼンスルホンクロリド、p-トルエンスルホンクロリドであり、特に好ましくはメタンスルホンクロリドである。また、使用量については、2-ブテン-1, 4-ジオール 1 モルに対し、2.0~3.0 モル用いるのが好ましく、2.0~2.2 モルがさらに好ましい。この範囲において反応を効率良くかつ経済的に行うことができる。特に第一工程と第二工程を連続で行う場合には、第二工程において、第一工程終了時に残存する過剰のスルホンハライドと投入される一級アミンとの副反応が生起するため、極力 2.0 モルに近いのが好ましい。

【0008】本発明において、第二工程で使用する一級アミンの置換基 R¹ としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、iso-プロピル基、n-ブチル基、iso-ブチル基、t-ブチル基、シクロヘキシル基、ビニル基、アリル基、メタリル基、ホモアリル基、トリフルオロメチル基などの直鎖、分岐、環状の飽和または不飽和の脂肪族炭化水素基のもの、あるいはフェニル基、クロロフェニル基、ジクロロフェニル基、トリクロロフェニル基、フルオロフェニル基、ジフルオロフェニル基、トリフルオロフェニル基、ブロモフェニル基、ジブロモフェニル基、トリブロモフェニル基、ニトロフェニル基、ジニトロフェニル基、トリニトロフェニル基、シアノフェニル基、ジシアノフェニル基、トリシアノフェニル基、トリル基、ジメチルフェニル基、トリメチルフェニル基、トリフルオロメチルフェニル基、ナフチル基などの無置換または置換された芳香族炭化水素基のもの、あるいはベンジル基、フェニルエチル基、フェネチル基、ナフチルメチル基、1-フェニルビニル基、2-フェニルビニル基などの芳香族炭化水素基で置換された炭化水素基のものが挙げられる。具体例としては、エチルアミン、n-プロピルアミン、イソプロピルアミン、

n-ブチルアミン、イソブチルアミン、t-ブチルアミン、アリルアミン、ホモアリルアミン、ベンジルアミン、アニリン、クロロアニリン、ブロモアニリン、トルイジンなどが挙げられる。また、使用量については、シス-2-ブテン-1、4-ジオール1モルに対し、1~8モル用いるのが好ましく、3~5モルがさらに好ましい。この範囲において反応を効率良くかつ経済的に行うことができる。

【0009】本発明において使用される溶媒については、第一工程は、シス-2-ブテン-1、4-ジオールを溶解し得るものならいずれの溶媒を用いてもよい。例としては、クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素、1、1-ジクロロエタン、1、2-ジクロロエタン、ジエチルエーテル、酢酸エチル、プロピオン酸メチル、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトンなどが挙げられ、好ましくは酢酸エチル、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトンである。使用量については、反応中生成する塩のスラリー濃度に応じた任意の量でよく、差し支えなければ無溶媒でも構わない。第二工程は、メタノール、エタノール、アセトンなどの水溶性溶媒、ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの炭化水素系溶媒、クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素、1、1-ジクロロエタン、1、2-ジクロロエタンなどのハロゲン系溶媒などのほか、ジエチルエーテル、酢酸エチル、プロピオン酸メチルなどが挙げられ、種々の溶媒が使用に差し*

*支えない。特に第一工程と第二工程を連続で行う場合には、2つの工程で同一の溶媒を使用することができる。また使用量については、反応中生成する塩のスラリー濃度に応じた任意の量でよく、無溶媒でも構わない。

【0010】本発明における反応温度については、第一工程のスルホンハライド滴下時には0℃~15℃が好ましく、氷浴などで冷却してやればよい。また、滴下終了以降は室温~60℃が好ましい。第二工程では、反応させるシス-2-ブテン-1、4-ジオール誘導体および一級アミンの反応性によって異なるが、室温~100℃が好ましい。

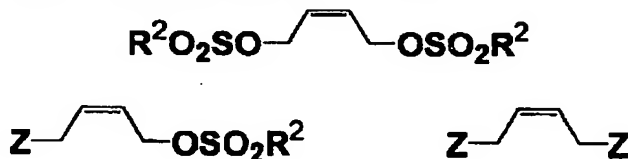
【0011】本発明における処理操作および目的物の単離操作については、第一工程から第二工程への移行においては、これを連続で行うことが可能で、必要に応じて濾過または抽出などのような簡便な手法を介せばよい。ここで言う連続とは、第一工程で得られた反応溶液を無処理のまま次の第二工程へ移行することを意味する。よって、第一工程でハロゲン供給源として、



(R²およびZは前記のものと同様である)を用いる場合は、得られる生成物が下に示すような化合物の混合物であっても、これらの混合物をそのまま第2工程で環化すれば良く、各化合物の分離や単一化合物への転化は省くことができる。

【0012】

【化3】



(R²は炭素数1から6の脂肪族炭化水素基、置換されてもよい芳香族炭化水素基、あるいは芳香族炭化水素基で置換された炭化水素基を表し、Zはハロゲン原子を表す。)

また、第二工程である環化反応終了後の処理操作においても同様に、必要に応じて濾過または抽出などのような簡便な手法を介せばよい。具体的には、第一工程の反応終了液に直接一級アミンを投入し、第二工程である環化反応を行った後、第一および第二工程で析出している3級有機アミンおよび一級アミンの塩を、濾別または抽出除去した後濃縮する方法、または、第一工程の反応終了時に析出している3級有機アミンの塩をいったん濾別または抽出除去した後、一級アミンを投入して第二工程である環化反応を行い、反応終了時に析出している一級アミンの塩を、濾別または抽出除去した後濃縮する方法、いずれの方法を用いても差し支えない。

【0013】

【実施例】以下、実施例により本発明をさらに詳細に説

明するが、本発明はこれに限定するものではない。なお、ここで用いている試薬類のメーカーグレードは、いずれも1級レベルに相当するものである。

【0014】(実施例1) (第一工程反応溶液の調製) シス-2-ブテン-1、4-ジオール 35.4g(0.4mol)、トリエチルアミン 83.8g(0.8mol)、酢酸エチル 416.6gを反応容器に加え、氷浴中(5℃~10℃)メタンスルホンクロリド 91.8g(0.8mol)を30分かけて滴下した。滴下終了後、50℃まで昇温し、さらに2時間反応させた。反応終了後、析出固体をろ別し、そのろ液を減圧濃縮することにより、シス-1、4-ジクロロ-2-ブテン：シス-4-クロロ-2-ブテン-1-オール メタンスルホニレート：シス-2-ブテン-1、4-ジオール ジメタンスルホニレート=5：4：1の組成比を有するシス-2-ブテン-1、4-ジオール誘導体混合物を60.0g得た。以下、この調製液を用いて種々のアミンと反応させた。

【0015】(実施例2) (第二工程：環化反応)

実施例 1 において調製した第一工程反応溶液 60.0g をトルエン約 250g に溶解し、ベンジルアミン 171.7g (1.6mol) を加え、室温条件下にて 2 時間反応させた。反応終了後、析出固体をろ別し、そのろ液に 35% 塩酸水を 42.0g 加え、未反応のベンジルアミンを塩酸塩としてろ別することにより除去し、得られたろ液を減圧濃縮することにより、N-ベンジル-3-ピロリンを 57.0g (収率 89.5%) 得た。

【0016】(実施例 3) (第二工程：環化反応)
n-ブチルアミン 117.0g (1.6mol)、氷浴中 (5℃~10℃) で反応させ、実施例 2 と同様の処理を行い、N-ブチル-3-ピロリンを 46.1g (収率 92.0%) 得た。

【0017】(実施例 4) (第二工程：環化反応)
アニリン 149.0g (1.6mol)、50℃ の条件下で反応させ、実施例 2 と同様の処理を行い、N-フェニル-3-ピロリンを 52.2g (収率 90.0%) 得た。

【0018】(実施例 5) (第二工程：環化反応)
トルイジン 171.7g (1.6mol)、50℃ の条件下で反応させ、実施例 2 と同様の処理を行い、N-トリル-3-ピロリンを 56.8g (収率 89.2%) 得た。

【0019】(実施例 6) (第一工程、第二工程の連続*

* 反応)

シス-2-ブテン-1、4-ジオール 35.4g (0.4mol)、トリエチルアミン 83.8g (0.8mol)、酢酸エチル 416.6g を反応容器に加え、氷浴中 (5℃~10℃) メタンスルホニルクロリド 91.8g (0.8mol) を 30 分かけて滴下した。滴下終了後、50℃ まで昇温し、さらに 2 時間反応させ、つづいてベンジルアミン 171.7g (1.6mol) を加え、室温条件下にて 2 時間反応させた。反応終了後、析出固体をろ別し、そのろ液に 35% 塩酸水を 42.0g 加え、未反応のベンジルアミンを塩酸塩としてろ別することにより除去し、得られたろ液を減圧濃縮することにより、N-ベンジル-3-ピロリンを 52.2g (収率 82.0%) 得た。

【0020】

【発明の効果】本発明の製法は、安価で入手の容易なシス-2-ブテン-1、4-ジオールを出発物質として、複雑な処理工程を介さず、簡便な手法で、かつ効率良くピロリン類が得られる経済的に有利な製造法である。また、得られる N-置換-3-ピロリン化合物類は種々の合成中間体として利用でき、医農薬分野において有用である。